AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK ZU TÜBINGEN
VORSTAND: PROF. DR. O. MÜLLER

ÜBER ABSTERBEVORGÄNGE DER PATHOLOGISCHEN LEUCOCYTEN IN VITRO

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT
ZU TÜBINGEN

VORGELEGT VON

WALTHER SCHLOPSNIES
AUS DICKIAUTEN (OSTPREUSSEN)

1927

DRUCK VON JULIUS KLINKHARDT IN LEIPZIG

DEKAN: PROF. DR. BIRK
REFERENT: PROF. DR. PARRISIUS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550002_0155

Sonderabdruck aus
Folia Haematologica, XXXIII. Band (1927)
Archiv, Heft 2. (Verlag von Dr. Werner Klinkhardt, Leipzig.)

Aus der Medizinischen Klinik und Nervenklinik Tübingen.
Vorstand: Prof. Dr. Otfried Müller.

Über die Absterbevorgänge an den weißen Blutkörperchen in vitro.

Von

Prof. **W. Parrisius** und **W. Schlopsnies.**

Mit einer Tafel.

Über die Absterbevorgänge an den weißen Blutkörperchen ist nur außerodentlich wenig bekannt. Maragliano und Castellino, ferner Bodon haben in den Jahren 1887 bzw. 1903 über dies Thema gearbeitet. Ferner findet man gelegentlich in Arbeiten über den Fermentgehalt der Leukozyten einige histologische Randbemerkungen, so bei Eduard Müller und bei Erben u. a. Gumprecht hat sich auch mit den Verfallserscheinungen der Leukozyten beschäftigt, aber nicht im Blut in vitro, sondern in Aufschwemmungen aus Organen Leukämiekranker. In den später zu besprechenden Arbeiten von Autoren, die sich mit der Röntgenempfindlichkeit der Leukozyten beschäftigen, finden sich auch ab und zu Hinweise auf die Absterbevorgänge in den bestrahlten Kontrollen. Alles in allem ist zusammenhängend noch sehr wenig über dieses Thema berichtet worden. Ebenfalls mit der Radiosensibilität der Leukozyten beschäftigt, kamen wir darauf, systematisch den Untergang der weißen Blutkörperchen in vitro zu studieren. Zunächst haben Parrisius und Zeller sich mit Normalblut befaßt. Es wurde gesunden Menschen Blut aus der gestauten Vene entnommen und in der üblichen Weise teils mit Hirudin, teils mit Natrium-Zitratlösung versetzt, teils mit Glaskugeln geschüttelt, um die Gerinnung zu verhindern. Die mit dem Blut beschickten Spitzgläschen wurden teils im Brutschrank in der feuchten Kammer, teils im Laboratorium bei Zimmertemperatur ohne weitere Manipulationen aufbewahrt. Alle paar Stunden wurden unter Wahrung der Asepsis Deckglasabstriche aus den Spitzgläschen entnommen und mit May-Grünwald-Giemsa gefärbt. Die

roten Blutkörperchen ließen wir außer Betracht und schenkten unsere Aufmerksamkeit lediglich den Veränderungen der Leukozyten.

Vorweg sei berichtet, daß ein Unterschied in den Hirudin- und Natrium-Zitratproben bezüglich der weißen Blutkörperchen nicht bestand. Bei einem ersten Versuch hatten wir den Eindruck, daß im Zitratblut frühzeitig Stechapfelform der Erythrozyten auftrat. Bei späteren Versuchen konnten wir dies aber nicht mehr bestätigen. Das mechanisch defibrinierte Blut verhielt sich wie das Blut mit Zusatz von Hirudin oder Natriumzitrat.

Als Ergebnis dieser Versuche teilen wir folgendes mit: Zunächst machten sich Zerfallserscheinungen in Gestalt vakuoliger Degeneration des Protoplasmas und später auch des Kerns an den neutrophilen Leukozyten bemerkbar. Diese Vakuolen im Protoplasma traten bereits in der zwölften Stunde auf. Nach der 70. Stunde findet man nur mehr stark lädierte Leukozytentrümmer. Die Veränderungen ersieht man aus der Abbildung, Figur 1—3. Die Monozyten verhielten sich genau so. Eosinophile haben wir noch nach 80 Stunden tadellos erhalten gefunden ohne Zeichen irgend welcher Degeneration. In den späteren Präparaten haben wir keine Eosinophilen mehr entdeckt. Sie waren in unserem Blut ursprünglich in normaler Zahl (3 %) vorhanden. Ihr Fehlen nach der 80. Stunde kann auch durch besondere Sedimentierungsgeschwindigkeit oder andere rein mechanische Momente erklärbar gedacht werden. Prinzipiell anders als die neutrophilen Leukozyten und die Monozyten verhielten sich die Lymphozyten. Zunächst hatten sie eine viel längere Lebensdauer. Erst von der 50.—60. Stunde an machten sich Zerfallserscheinungen bemerkbar und zwar hier im Kern. Die Kernstruktur ging verloren, der Kern nahm ein glasig-homogenes Aussehen an (s. Tafel, Fig. 4). Teilweise sah man stark pyknotische hyperchrome Kernschollen. Es kam dann zur Zertrümmerung des Kernes und Ausstoßung einzelner Teile. Aber noch nach 170 Stunden haben wir völlig unveränderte, in Kern und Plasma tadellos differenzierbare Lymphozyten gefunden.

Schlopsnies ging dann einen Schritt weiter, und studierte die gleichen Verhältnisse an unreifen weißen Blutkörperchen. Bei dem verschiedenen Verhalten der Neutrophilen und Monozyten einerseits und der Lymphozyten andererseits, tauchte der Gedanke auf, ob es nicht möglich wäre, aus diesen außerordentlich leicht ohne besondere komplizierte Reaktionen zu beobachtenden Veränderungen den myelogenen oder lymphogenen Ursprung mancher prima vista schwer differenzierbarer jugendlicher Blutzellen festzustellen.

Gerade der letzte Gesichtspunkt konnte in vorliegender Arbeit be-

sondere Berücksichtigung finden, da für unsere Untersuchungen zwei Leukämieformen zur Verfügung standen, die der Differentialdiagnose durch das Blutbild oft erhebliche Schwierigkeiten in den Weg setzen, nämlich eine Myeloblasten- und Lymphoblasten-Leukämie. Daneben wurde noch eine gewöhnliche myeloische Leukämie beobachtet.

Kurzer Auszug aus dem Krankenbericht der Patientin mit myeloischer Leukämie: vor $^1/_2$ Jahr lag sie bereits einmal in der Klinik wegen der gleichen Erkrankung. Damals guter Röntgenerfolg.

52jährige Patientin mit typischem Bild der myeloischen Leukämie. Milztumor sehr groß.

Blutbilder siehe Tabelle. Patientin wurde zwischen dem 26. VII. und 29. VIII. zunächst mit Arsen, dann mit zweimaliger Röntgenbestrahlung der Milz behandelt. Doch dieses Mal ohne Erfolg. Am 8. IX. intramuskuläre Injektion von 200 Mache-Einheiten Thorium X. Am 18. IX. zeigt ein Blutausstrich, daß die myeloische Leukämie den Charakter einer Myeloblastenleukämie angenommen hat: siehe die Blutbefnnde vom 18. und 24. IX. 26. In diesem Stadium wurde der Patientin Blut zu unseren Versuchszwecken entnommen. Es enthielt also 50 % meist kleinzellige Myeloblasten.

Blutbild.

	26. VII.	3. VIII.	10. VIII.	29. VIII.	18. IX.	24. IX. 26
Hb. . . .	63 %	—	60 %	58 %	50 %	44 %
F.-I. . . .	0,79	—	0,71	0,85	0,7	—
Rote . . .	3986000	—	4220000	3440000	3584000	—
Weiße . .	124000	50000	75000	66200	87000	48000
	%	%	%	%	%	%
Myelobl. . .	10,0	1,0	1,0	1,0	50,0	51,5
Pro-M. . .	3	1	1,5	25,0	1,5	1,0
Myel. . . .	7,5	13,0	21,0	—	6,5	11,5
Meta. . . .	15,5	12,5	13,0	10,5	1,5	7,0
Jugd. F. . .	15,5	12,5	14,5	30,5	7,5	4,0
Stab. . . .	15,5	13,5	13,0		6,0	4,0
Segm.. . .	24,5	35,0	30,5	28,0	16,5	13,0
Eos. . . .	0,5	2,0	1,5	1,0	1,5	0,5
Ma. . . .	2,5	1,5	1,0	1,5	2,5	2,0
Übgf. . . .	0	0	1,0	0	1,0	0
Lymphoz. .	6,0	3,0	2,0	2,5	5,5	5,5

Die Versuchsanordnung war so, daß nach Entnahme des Blutes die Proben unter aseptischen Kautelen mit 30 %iger Zitratlösung versetzt, und dann mittels Platinöse in Abständen von 12 bzw. 24 Stunden Deckglasabstriche angefertigt und mit der kombinierten Methode nach Pappenheim gefärbt wurden.

Die Abstriche zeigen nach 12 Stunden an den polymorphkernigen Leukozyten Veränderungen, die mit den von Zeller beschriebenen grundsätzlich übereinstimmen.

Kern und Plasma weisen ausgedehnte Vakuolenbildung auf, die jedoch nicht die einzige Veränderung ist. Bei einer Reihe von Segmentkernigen finden sich in der Hauptsache Kernveränderungen, die mit den später zu beschreibenden Veränderungen der unreifen Zellen große Ähnlichkeit haben.

Vakuolige Degeneration läßt sich auch bei Myelozyten nachweisen. Bei Myeloblasten ist sie nie zu beobachten gewesen, ebenso nicht bei den Eosinophilen, auch wenn sie ausgereift erschienen.

Bei den unreifen Formen scheint die Nekrobiose in erster Linie und ganz überwiegend den Kern, und hier besonders die Chromatinstruktur zu verändern. Es ist erklärlich, daß diese Veränderung besonders ins Auge fällt, da der Kern einerseits meist groß und massig ist und dementsprechend die Struktur leicht übersehen läßt, andererseits das Plasma, besonders bei den Mikromyeloblasten, gegenüber dem Kern völlig zurücktritt.

Das Netzwerk des Chromatins wird gröber. Die Chromatinstränge werden stärker und dementsprechend die Aufhellungen größer, ohne jedoch als Blasen zu imponieren. Das Bild erinnert an die von Naegeli beschriebene Altersveränderung des Kerns der Leukozyten.

In dieser Richtung etwa schreitet die Degeneration fort. Nach 24 Stunden ist neben der Vakuolenbildung eine streifige Anordnung des Chromatins zu erkennen. Sowohl die Aufhellungen als auch die Chromatinbalken werden stärker, dabei ist bei manchen Zellen die Kernplasmagrenze durch einen breiten Chromatinsaum scharf abgesetzt.

In späteren Stadien klumpen die Chromatinbalken zu Schollen zusammen, die sich gleichmäßig glasig färben und keine feinere Struktur mehr erkennen lassen.

Als weiteres Stadium macht sich mit 36 Stunden eine ausgedehnte Tropfenbildung bemerkbar. Das bis dahin schollige Chromatin zieht sich zusammen und bietet so das Bild einer Pyknose. Die Zellen zeigen statt des Kernes einen meist intensiv blau gefärbten Tropfen. Nach Art einer Karyorrhexis bilden sich in vielen Zellen statt eines großen mehrere kleine Tropfen. An dieser Modifikation scheinen sich sehr häufig die Polymorphkernigen zu beteiligen, in der Weise, daß die einzelnen Kernsegmente getrennt pyknotisch werden und die Kernbrücken zerreißen. Daneben finden sich zahlreiche Schollen, bei denen das Plasma meist nicht, der Kern dagegen gut zu erkennen ist. Auch bei diesen, anscheinend beim Ausstreichen lädierten Zellen machte sich die Veränderung der Kernstruktur bemerkar.

Nukleolen und Granulation sind am längsten nachweisbar und erscheinen noch nach 36 und mehr Stunden unverändert.

Nach 48 Stunden sind neben den beschriebenen Veränderungen noch Zellen in allen Stadien dieses Prozesses vorhanden. Von kaum veränderten Zellen leitet es über allmähliche Verwischung der Zeichnung mit deutlichem Nukleolus zu vollständig verklumpten und pyknotischen Kernen hinüber. Es sind jetzt kaum noch Polymorphkernige vorhanden, die sicher als solche erkannt werden könnten.

Die späteren Abstriche zeigen keine grundsätzliche Änderung des Befundes. Die Pyknose wird immer vollständiger. Bei den plasmaarmen Zellen tritt durch Schrumpfung des Kernes das Plasma mehr hervor. Es ist blaugrau tingiert, in einzelnen dieser Zellen weist es Vakuolen auf. Die Zellen mit wenig verändertem Kern treten immer mehr zurück. Dabei ist auffällig, daß mit etwa 62 Stunden die Polymorphkernigen ganz aus dem Gesichtsfeld verschwunden sind. Es scheint also ihre Lebensdauer mit 48—62 Stunden zu Ende zu sein. Auch die Myelozyten werden seltener.

Nach 180 Stunden beherrschen fast nur noch Myeloblasten und davon vornehmlich die kleinen nacktkernigen Formen das Bild insofern, als sie die einzigen Zellen sind, die sich noch einwandfrei differenzieren lassen.

Die Lymphozyten sind in diesem Falle unberücksichtigt geblieben, weil sie nur etwa 5,5 % aller Leukozyten ausmachten und außerdem sehr schwer einwandfrei von den Mikromyeloblasten abzugrenzen waren. Durch ihren geringen Prozentsatz fallen sie praktisch auch nicht ins Gewicht.

Zusammenfassung: Die Neutrophilen verfallen frühzeitig einer ausgedehnten vakuoligen Degeneration. Die Myelozyten zeigen z. T. ebenfalls Vakuolenbildung, zum größeren Teil jedoch Vergröberung der Chromatinstruktur, Schollenbildung und Pyknose. Die Myeloblasten zeigen ausschließlich Pyknose und haben die größte Resistenz bei den Zerfallsvorgängen.

Als besonders auffällig ist hervorzuheben, daß die Zellen anscheinend im geraden Verhältnis zu ihrer Reife an Resistenz einbüßen, so daß die ausgereiften Neutrophilen die geringste Resistenz besitzen.

Um die Absterbeveränderungen der pathologischen Lymphozyten zu beobachten, wurden unter den gleichen Versuchsbedingungen Blutproben einer akuten lymphatischen Leukämie untersucht.

In Folgendem ein kurzer Abriß der Krankengeschichte: 18jähriger Patient mit typischer akuter lymphatischer Leukämie, 3 Wochen vor Klinikaufnahme erkrankt mit Drüsenschwellungen allenthalben. Im Röntgenbild auch großer schornsteinförmiger

Mediastinalschatten, der sich bei der Sektion als durch den großen Thymus bedingt erwies. Die Sektion bestätigte im übrigen die Diagnose.

Blutbefund: Hb 74 %, F. J. 0,73. Erythrozyten: 4800000, Weiße: 137500, Metamyelozyten: 0,1 %, Neutroph. Leukozyten: 4,7 %, Eosinophil. Leukozyten: 0,1, Monozyten: 0,2, Lymphozyten: 0,1, Lymphoblasten 59,2. Schollen 34,6 %. Oxydasereaktion 14 % positiv, wobei nicht ausgeschlossen ist, daß bei der schlechten Erkennbarkeit der oxydasenegativen Zellen sich das Resultat der Ausdifferenzierung nähert.

Im Ausstrichpräparat zeigen die Zellen dieser lymphatischen Leukämie prinzipiell die gleichen Veränderungen, die bei der myeloischen zu beobachten waren.

Bei den neutrophilen Leukozyten steht die bekannte Vakuolenbildung bei weitem im Vordergrund des Bildes. Daneben weist das Chromatin die ebenfalls oben erwähnte Tropfenbildung auf. Die Mehrzahl der Zellen sind Lymphoblasten. Wegen des kleinen intensiv basophil gefärbten Kernes ist es verständlich, daß die Struktur nicht in der Deutlichkeit zu beobachten ist, wie bei den Myeloblasten des ersten Falles. Doch zeigen die zahlreichen Gumprechtschen Schollen, die gelegentlich die Kernstruktur besser übersehen lassen, die gleiche Vergrößerung des Kernnetzwerkes, wie sie bei den unreifen myeloischen Zellen des ersten Falles zu beobachten war. Die Tropfenbildungen des Chromatins in diesen und späteren Stadien erinnern sehr stark an die Kernveränderungen bei den Reifungsvorgängen der Erythrozyten. Der Pyknose folgt die Karyorrhexis und an vielen Zellen auch die Ausstoßung des pyknotischen Kerns. Dabei sind ganz wie bei den Roten die weniger pyknotischen Chromatinschollen nach Giemsa rot, die stark pyknotischen intensiv blau gefärbt. Ganz ähnlich wie oben tritt durch die Pyknose das Plasma mehr hervor. Es ist blaugrau gefärbt und ist in einer Reihe von Zellen staubförmig granuliert. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß es sich bei der Granulierung um die bekannten Azurgranula der Lymphozyten handelt. Von diesen unterscheiden sie sich sehr wesentlich erstens dadurch, daß sie staubförmig sind und durch ihre Kleinheit an der Grenze des Sichtbaren stehen und zweitens durch ihre große Zahl und gleichmäßige Verteilung. Es ist hier vielleicht, da das Fehlen eines perinukleären Hofes auch die basophilen Verdickungen des Spongioplasmas ausschließen läßt, an feinste Tröpfchenbildung durch Karyorrhexis zu denken.

Die zeitliche Differenz zwischen dem Zugrundegehen der Neutrophilen und Lymphozyten läßt sich auch hier beobachten. Noch lange, nachdem die Neutrophilen nicht mehr erkennbar sind, lassen sich die Lymphozyten gut abgrenzen und nach 140 Stunden sind unveränderte Lymphozyten im Präparat vorhanden.

Auch die streifige und balkige Anordnung des Chromatins mit dem

ausgesprochenen Randsaum ist zu beobachten und am deutlichsten in den lymphatischen Schollen zu verfolgen, die späterhin auch eine Verwischung der Zeichnung und schließlich vollständige Homogenisierung des Chromatins zeigen.

Es ist bemerkenswert, daß auch hier die Nukleolen sehr lange deutlich erkennbar bleiben.

Zusammenfassung: Die neutrophilen Leukozyten weisen vakuolige Degeneration auf. Die Lymphozyten bzw. Lymphoblasten sind sehr lange unverändert. Die Nekrobiose macht sich durch ausgedehnte Pyknose, Karyorrhexis und Karyolysis bemerkbar. Sie unterscheiden sich darin nicht von den unreifen Formen des myeloischen Systems.

Dritter Fall: typische myeloische Leukämie.

Blutbild: Myelobl. 5,0, Pro Mc. 3,3, R. Mc. 23,6, Eos. Mc. 3,0, Basoph. 2,0, Metamyel. 4,2, Jugf.: 6,0, Stab. 15,0, Segment 27,9, Eos. 2,5, Ma 3,0, Baso. 0,5, Lymph. 4,0, Polychromatische und kernhaltige Rote.

Die Ausstriche zeigen ein ganz bekanntes Bild. Es sind die gleichen Veränderungen, die in den beiden ersten Fällen zu beobachten waren. Die eosinophilen Leukozyten treten etwas hervor, und sind deshalb in ihren Veränderungen etwas näher ins Auge zu fassen. Während die Neutrophilen schon weitgehend degeneriert sind, erscheinen die Eos. noch ganz unverändert. Je später die Abstriche gemacht sind, d. h. also je mehr Zellen zugrunde gegangen sind, desto mehr stehen die eosinophilen Leukozyten im Vordergrund. Erst sehr spät degenerieren auch sie.

Zusammenfassung: Die Veränderungen sind die gleichen wie bei den oben beschriebenen Fällen. Bemerkenswert ist, daß die eosinophilen Leukozyten gegenüber den anderen myeloischen Zellen eine erhebliche Resistenz besitzen.

Allen Zellen gemeinsam ist die Schollen- und Tropfenbildung des Kernes, die über die Verdickung des Chromatins zu diesem Endstadium führt. Dieser Vorgang ist nur durch die verschiedene Größe des Kernes nicht überall mit gleicher Klarheit zu beobachten. In jedem Abschnitt zeigt dieser Prozeß außerordentliche Ähnlichkeit mit den Kernveränderungen der Roten bei der Reifung. Die Beobachtung der drei oben angeführten Fälle zeigt, daß die neutrophilen Leukozyten und ein Teil der Myelozyten bei der Nekrobiose vakuolig degenerieren, während Lymphozyten, z. T. Myelozyten und Myeloblasten in der Hauptsache im Kern verändert werden.

Zeller findet bei seinen Beobachtungen an Hirudin- und Zitratblut keine prinzipiellen Unterschiede in der Nekrobiose, außerdem sind

die gleichen Veränderungen der Leukozyten in Exsudaten, Abszessen, Sputum usw. zu beobachten. Was die Vakuolenbildung betrifft, so findet man sie als sogenannte toxische Veränderung im strömenden Blute bei manchen Infektionen.

Aus diesen Gründen liegt der Schluß nahe, daß die beobachteten Absterbevorgänge durch die Beimengung der Zitratlösung wenig beeinflußt werden und daß vor allen Dingen eine spezifische toxische Wirkung nicht anzunehmen ist.

Die weitgehende Ähnlichkeit mit den Alterungsveränderungen der Weißen und den Reifungsvorgängen der Roten macht es sehr wahrscheinlich, daß den beobachteten Prozessen keine spezifische Eigenschaft der myeloischen bzw. lymphatischen Zellen zu Grunde liegt, wie man nach der Beobachtung der normalen Leukozyten hätte annehmen können, sondern eine allgemein physikalisch-chemische Grundeigenschaft, die die Weißen mit den Roten und vielleicht mit allen Zellen bzw. Zellkernen gemeinsam haben.

Der oben angedeutete Gedanke einer Differenzierung nach ihren Degenerationsformen ist demnach nicht durchzuführen.

Des Weiteren könnte man auf Grund der erwähnten Ähnlichkeit zu der Annahme geneigt sein, daß bei dem physiologischen Tod der Leukozyten, d. h. für ihren Untergang in ihrem physiologischen Milieu ganz ähnliche Vorgänge in Betracht kommen; daß man diese Absterbeformen normalerweise im strömenden Blute nur deshalb nicht zu Gesicht bekommt, weil die Zellen, sobald sie ihre Lebensdauer erreicht haben, von den Geweben und speziell den Blutbildungsorganen zurückgehalten und abgebaut werden. Es sind auch in Milz und Knochenmark ganz ähnlich veränderte Leukozyten nachgewiesen worden. Und überall da, wo die Leukozyten das strömende Blut verlassen haben, also auch nicht mehr forttransportiert werden können, z. B. in Exsudaten und im Eiter oder experimentell im Zitratblut, kommen sie zur Beobachtung in den verschiedenen Stadien dieses Abbauvorganges. Das Auftreten toxischer Vakuolisierung wäre in diesem Sinne durch erhöhten bzw. beschleunigten Leukozytentod zu erklären. Als Absterbevorgang findet man in der Pathologie auch bei anderen Zellen vakuolige Degeneration, so in Krebszellen, nach Röntgen- oder Finsenbestrahlung, in den Markscheiden degenerierender Nervenfasern und in Nierenepithelien.

Die Beobachtung zeigt noch eine auffällige Tatsache, die zu erklären wäre, nämlich die verschiedene Resistenz der reifen und unreifen Zellen.

Im Allgemeinen wird in der Biologie und Pathologie die Beobachtung gemacht, daß ein nicht ausgereiftes Gewebe gegen schädigende

Einflüsse eine viel geringere Widerstandskraft aufzuweisen hat als reifes Gewebe. Als Beispiel sei die Wirkung der Röntgenstrahlen angeführt, deren Wirkung auf keimendes Gewebe vielfach therapeutisch ausgenützt wird und deren Ausnützung ja erst dadurch möglich wird, daß keimendes Gewebe früher zu beeinflussen ist als ausgereiftes, z. B. das Keimgewebe bei der Röntgenkastration, Tumorgewebe, das polyvalente Kapillarendothel usw.

Außerdem spielt beim Zerfall von Gewächsen die Reife bzw. fehlende Reife der Gewächszellen eine große Rolle.

Wie ist es nun zu erklären, daß die unreifen Blutzellen hier anscheinend eine Ausnahme machen, während sie sich doch gegenüber den Röntgenstrahlen ähnlich verhalten; und daß auch unter den ausgereiften Zellen eine Differenz in der Absterbezeit zu beobachten ist, nämlich zwischen neutrophilen Leukozyten und Lymphozyten?

Da die äußeren Bedingungen für alle Zellen gleich sind, wird man den Grund dafür in der Zelle selbst suchen müssen und sich fragen, worin sich die Neutrophilen einerseits von den Lymphozyten und einem großen Teil der unreifen myeloischen Zellen anderseits unterscheiden.

Dazu muß man sich die biologischen Funktionen dieser Zellarten vor Augen führen und findet als wesentliche Funktion, die die neutrophilen Leukozyten im Gegensatz zu den Lymphozyten haben, ihre fermentative Tätigkeit.

Hier wäre u. a. zu nennen Jodophilie der neutrophilen Leukozyten, die phagozytotische, antitoxische und, als wesentlichste und meist studierte Funktion, die oxydierende und proteolytische Fermentwirkung.

Die Erklärung des raschen Todes der neutrophilen Leukozyten durch ihre eigenen Fermente liegt außerordentlich nahe und hat, namentlich wenn man die Proteolyse in Betracht zieht, viel Bestechendes. Der Vorgang wäre danach als Selbstverdauung anzusehen und damit auch der Gegensatz zu den Lymphozyten erschöpfend geklärt.

Sobald man jedoch dasselbe für die unreifen myeloischen Zellen heranzieht, stößt man auf Widersprüche. Eine Reihe der obengenannten fermentativen Funktionen gilt nämlich auch für die unreifen Zellen. So fußt z. B. die Indophenolblausynthese von W. H. Schultze auf dem Vorhandensein von Oxydasen auch bei den unreifen Formen. Proteolytische Funktionen sind namentlich von Müller und Ziegler u. a. für das Knochenmark und myeloisch metaplasierte Organe nachgewiesen worden, also für Gewebe, in denen die unreifen Formen überwiegen. Man wird also als Entstehungsort der Fermente das myeloide Gewebe, normalerweise das Knochenmark, betrachten müssen.

Natürlich wird es schwer sein, zu entscheiden, in welchen Entwicklungsstadien der Zellen die Fermentwirkung zuerst auftritt, doch hat man bei unserer Beobachtung den Eindruck, daß die Zellen, die bereits eine echte neutrophile Granulation aufweisen, verhältnismäßig schnell der Degeneration verfallen. Und wenn man das schnelle Absterben der Zellen als Folge ihres Fermentgehalts betrachten will, liegt es nahe, die Granulation mit der Fermentwirkung in Zusammenhang zu bringen. Übrigens ist dieser Gedanke bereits von Jagic ausgesprochen worden, wie wir nachträglich aus der Literatur ersehen. Es fällt dies nicht schwer, als auch der Nachweis oxydierender Fermente durch die Oxydasereaktion an das Vorhandensein von Granulis gebunden ist und daß bei Oxydasenschwund, wie Jagic und Neukirch gezeigt haben, mit keiner Methode Granula nachweisbar gewesen sind.

Auch die Untersuchungen Pappenheims, die gezeigt haben, daß nur das Blut der Tiere, deren Blut neutrophil granulierte Leukozyten enthält, Proteolyse gibt, machen diese Auffassung wahrscheinlich.

Daß die eosinophilen Leukozyten sich lange unverändert halten, ist schon Erben aufgefallen (zit. nach Müller) und Müller hat daraus den Schluß gezogen, daß die eosinophilen Leukozyten keine proteolytische Fermentwirkung haben. Dies ist aber sehr merkwürdig, da man ja den eosinophilen Leukozyten bei dem Abbau körperfremden Eiweißes wichtige Funktionen zuspricht.

Als Erklärung für das rasche Absterben der neutrophilen Leukozyten gegenüber den gran. unreifen könnte man vielleicht daran denken, daß die Fermente in den unreifen wohl vorhanden sind, sich aber, weil sie eben noch nicht ausgereift sind, in einem andern Aktionszustand befinden, als die der Reifen, die als im Blute kreisend, diese Funktionen bereits ausüben, während die anderen noch aktiviert werden müssen.

Was die oxydierenden Fermente betrifft, so liegen Beobachtungen vor, daß durchaus nicht alle myeloischen Zellen die bei gewöhnlicher Färbung als solche imponieren könnten, Oxydasereaktion geben. Das Auftreten besonders zahlreicher oxydasenegativer Zellen, bei plötzlichen Zellausschwemmungen bei akuten Myelosen, läßt es möglich erscheinen, daß ein Teil dieser oxydasenegativen Zellen so unreif ist, daß sie noch keine aktiven Oxydasen besitzen.

Analog dieser Beobachtung an Oxydasen, könnte man auf ein ähnliches Verhalten der proteolytischen Fermente schließen.

Nach unseren Untersuchungen ist es jedoch nicht möglich, darüber endgültig zu urteilen. Es wird vielmehr weiterer Forschung vorbehalten sein müssen, diese Fragen einwandfrei zu lösen.

Parrisius und Marx gingen dann noch einen Schritt weiter und studierten die Absterbevorgänge an den Blutkörperchen unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen. Es mag wundernehmen, daß dieses alte Thema erneut zur Diskussion gestellt wird. Aber wer die außerordentlich große Literatur über dieses Thema durchliest (s. Parrisius: Die Röntgenbehandlung innerer Krankheiten, Verlag von Hirzel-Leipzig), der kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß diese Fragen noch durchaus unbefriedigend beantwortet sind. Wir greifen bloß zwei führende Arbeiten aus der Fülle des Materials heraus. Heinecke schreibt bei seinen Tierversuchen, daß die lymphatischen Blutelemente die größte Röntgenempfindlichkeit besitzen. Schon zwei Stunden nach einer Ganzbestrahlung mäßiger Stärke (genaue Dosenangaben waren in der damaligen Zeit nicht möglich) sah er explosionsartigen Zerfall der Lymphozytenkerne. Nach 24 Stunden war von der lymphatischen Natur der Organe nichts mehr erkennbar. Ihm pflichtet die Mehrzahl aller Autoren, die sich mit diesem Thema befaßt haben, bei. Auf der andern Seite bringen Schmidt und Géronne Mikrophotographien mit dem Ultramikroskop von Blutproben, die zeigen, daß die Lymphozyten nach ausgiebiger Röntgenbestrahlung in vitro noch 30 Stunden nach der Bestrahlung völlig intakt waren. Also eine erhebliche Differenz dieser Befunde gegenüber denen von Heinecke.

Auf unsern obigen Vorversuchen fußend haben wir Blut eines Myeloikers und eines Lymphatikers in vitro mit einer vollen H. E. D. unter 4 mm Aluminium bestrahlt. Aus dem bestrahlten Blut und unbestrahlten Kontrollen wurden wie in den Vorversuchen Blutausstriche angefertigt und gefärbt. Bei der myeloischen Leukämie war noch nach 50 Stunden ein Unterschied zwischen bestrahltem und unbestrahltem Blut nicht bemerkbar! Dies Ergebnis bestätigt also einen Befund von Joachim und Kurpjuweit aus dem Jahre 1904. Nach 50 Stunden gerann das Blut, sodaß der Versuch nicht fortgesetzt werden konnte.

Bei der lymphatischen Leukämie zeigten die Blutausstriche bis zur 50. Stunde in bestrahlten und unbestrahlten Präparaten keinerlei Zerfallserscheinungen (s. oben die Befunde bei Normalblut). Von hier ab begannen in beiden Proben die oben beschriebenen Kernveränderungen, und zwar zunächst ohne erkennbaren Unterschied. Von der 60. Stunde an gewann das bestrahlte Blut im Tempo des Zerfalls einen kleinen Vorsprung vor dem unbestrahlten. Wir haben in jedem Präparat je 3000 Zellen ausgezählt, um nicht nur auf diffuse optische Eindrücke bei dieser schwierigen Beurteilung angewiesen zu sein. In der 80. Stunde nach der Bestrahlung waren etwa 17 % mehr zerstörte Zellen im bestrahlten Blut zählbar als im unbestrahlten. Von der 90. Stunde an

war auch in der unbestrahlten Kontrolle der Lymphozytenzerfall so weit vorgeschritten, daß ein Vergleich mit der bestrahlten sich erübrigte.

Wir müssen also Schmidt und Géronne insofern recht geben, als auch wir eine relativ geringe Röntgenempfindlichkeit der Lymphozyten bei Bestrahlung von Blut in vitro feststellen mußten. Der grundlegende Unterschied zwischen den Versuchen Heineckes und den unsern besteht darin, daß Heinecke die lebenden Tiere und damit die Brutstätten der Blutelemente bestrahlt hat, während wir nur die im entnommenen Blut vorhandenen Fertigprodukte bestrahlt haben. Und dieser grundlegende Unterschied in der Versuchsanordnung ist es wohl, der gleichzeitig eine Erklärung ermöglicht. Nach einem alten Gesetz sind diejenigen Zellen am röntgenempfindlichsten, deren produktive Tätigkeit am größten ist. So möchten wir annehmen, daß sich die Differenz in den Befunden dahin aufklärt, daß keine Beobachtungsfehler vorliegen, sondern daß die Erklärung bisher eine falsche war. Die Brutstätten der weißen Blutkörperchen, sowohl die myeloischen wie die lymphatischen, zeigen eine außerordentlich große Radiosensibilität, während die Blutzellen des strömenden Blutes auch bei Blutkrankheiten keine sehr große Röntgenempfindlichkeit besitzen. Die große Radiosensibilität der Brutstätten der Leukozyten schließe ich z. B. auch aus der Tatsache, daß wir bei der therapeutischen Bestrahlung von Patienten mit myeloischer oder lymphatischer Leukämie mit Bruchteilen einer H. E. D. rapiden Zerfall der Milz und der Lymphknoten gelegentlich beobachten können, während die Bestrahlung dieses Blutes in vitro sowohl bei Joachim und Kurpjuweit, Schmidt und Géronne, in neuester Zeit Lacassagne u. Jolly, Neumann und schließlich in unsern Versuchen selbst bei einer vollen H. E. D. keine sehr große Radiosensibilität erkennen ließ.

Literatur.

Aschoff, Pathologische Anatomie 1923, S. 303 und 383.
Bodon, Virchows Archiv 173, S. 485.
Eppenstein, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 45.
Erben, Münch. Med. Wochenschr. Nr. 52, 1906 und Zentralbl. f. innere Medizin 1907, Nr. 3.
Gumprecht, Deutsches Arch. f. klin. Medizin 57, S. 523.
v. Jagic und Neukirch, Berl. klin. Wo. 1910, Nr. 19.
Joachim und Kurpjuweit, Deutsche Med. Wo. 1904, Nr. 49.
Jochmann und Ziegler, Münch. med. Wo. 1906, Nr. 43.
Lacassagne und Jolly, Compt. rend. des scéances de la soc. d. biol. 1923, Bd. 89, S. 379.

Linser und Helber, Münch. med. Wo. 1905, S. 680 und Arch. f. klin. Medizin, Band 83, S. 479.
Maragliano und Castellino, Zeitschr. f. inn. Med. Bd. 21, S. 415.
Marx, Inaugural-Dissertation. Breslau 1926.
Müller, Arch. f. klin. Med. Bd. 91, S. 295.
Müller u. Jochmann, Münch. med. Wochenschrift. 1906. Nr. 29, 31, 41.
Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1923 und in Enzyklopädie der klin. Medizin: Die Krankheiten der blutbildenden Organe. 1925. Bd. I, S. 58.
Neumann, Strahlentherapie 18. 1924, S. 74.
Pappenheim, Folia haematolog. III. Jahrg., S. 686—689.
Parrisius, Röntgenbehandlung innerer Krankheiten. 1926.
Schmidt u. Géronne, Fortschr. d. Röntgenstrahlen. 1907, S. 203.
Schultze, W. H. Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie. XLV. 1909 und Zentralbl. f. allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. XXVIII. 1917.
Waldau, Inaugural-Dissertation. Tübingen 1923.
Zeller, Inaugural-Dissertation. Tübingen 1926.

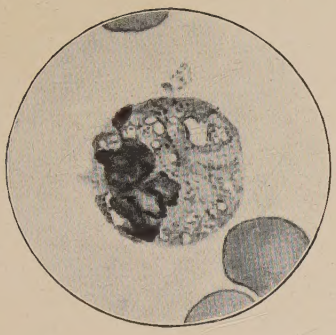

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

LEBENSLAUF

Am 7. Februar 1902 wurde ich, Walther Schlopsnies, zu Dickiauten in Ostpreußen als Sohn des Gutsbesitzers Simon Schlopsnies und seiner Ehefrau Lina geb. Eigner geboren.

Von Ostern 1909 bis Ostern 1912 besuchte ich die Knabenmittelschule zu Tilsit und von Ostern 1912 bis Ostern 1921 das dortige Realgymnasium und bestand am 12. März 1921 daselbst die Reifeprüfung. Die vorklinischen Semester habe ich in Königsberg und in Freiburg studiert und am 5. Juli 1923 zu Königsberg die ärztliche Vorprüfung bestanden. Die klinischen Semester verbrachte ich in Königsberg, München und Berlin und habe im Sommer 1926 in Berlin das Staatsexamen abgelegt. Seit dem 30. August 1926 bin ich in der Medizinischen Klinik zu Tübingen als Medizinalpraktikant tätig.